

**И.В. МАЙБОРОДИН¹, Т.В. МИХЕЕВА¹, Г.Ю. ЯРИН²,
С.В. ХОМЕНЮК¹, М.К. АГЗАЕВ¹, В.И. МАЙБОРОДИНА³,
А.А. ШЕВЕЛА¹, И.А. ВИЛЬГЕЛЬМИ², А.И. ШЕВЕЛА¹**



НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ НА ИМПЛАНТАЦИЮ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Институт химической биологии и фундаментальной медицины

Сибирского отделения Российской академии наук¹,

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна²,

Институт молекулярной патологии и патоморфологии,

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Министерства
науки и высшего образования Российской Федерации³, г. Новосибирск,

Российская Федерация

Применение металлических конструкций для внедрения в организм по-прежнему остается актуальным, а в некоторых случаях и единственно возможным способом коррекции некоторых патологических процессов. Однако все металлические изделия при имплантации в организм вызывают ответную реакцию иммунной системы. Также все металлические имплантаты, независимо от состава и свойств, даже изготовленные из инертных и очень твердых материалов, подвергаются коррозии и разрушению. Обычно мелкие частицы не вызывают ответных реакций организма, но при большом количестве или появлении крупных фрагментов возможно как развитие типичной реакции инородного тела с инкапсуляцией и формированием гранулем, так и потенцирование ослабления фиксации и дальнейшего разрушения внедренной металлической конструкции. По-видимому, наибольшие перспективы для улучшения результатов применения металлических имплантатов имеют клеточные технологии, позволяющие уменьшить выраженность острого (при операции имплантации) и хронического (сопровождающего присутствие инородного тела в тканях) воспалительного процесса, тем более, что мультипотентные стромальные клетки хорошо адгезируются к поверхности большинства искусственных материалов. Вместе с этим, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии иммунокомпетентных клеток на саму металлическую конструкцию, как быстро она будет вызывать реакции инородного тела и подвергаться коррозии при избирательной активации или ингибции тех или иных клеточных элементов. Решение этой проблемы позволит не только улучшить результаты самой процедуры имплантации, но и управлять процессами интеграции, деградации и отторжения различных инородных тел.

Ключевые слова: имплантаты, металлы, осложнения имплантации, частицы коррозии, иммунокомпетентные клетки, мультипотентные стромальные клетки

The use of metalworks for introduction into the organism is still relevant, and in some cases, it is the only possible way for corrects some pathological processes. However, all metal products, when implanted into the organism, cause a response of the immune system. Also, all metal implants, regardless of their composition and properties, even made from inert and very hard materials are subject for corrosion and destruction. Typically, small particles do not cause organism reactions, but with a large number or the appearance of large fragments, it is possible to develop a typical foreign body reaction with encapsulation and granuloma formation, and potentiation of weakening of fixation and further destruction of the introduced metal product.

Apparently, the greatest prospects for improving the results of the use of metal implants are cellular technologies that reduce the severity of acute (during implantation surgery) and chronic (accompanying the presence of a foreign body in tissues) inflammation, especially since multipotent stromal cells adhere well to the surface of most artificial materials. At the same time, the literature almost doesn't contain data about the effects of immune cells on the metal structures, how quickly it will cause foreign body reactions and corrode after selective activation or inhibition of certain cells. The solution of this problem will allow not only to improve the results of the implantation procedure, but also to operate the processes of integration, degradation and rejection of various foreign bodies.

Keywords: implants, metals, implantation complications, corrosion particles, immune cells, multipotent stromal cells

Novosti Khirurgii. 2020 Jan-Feb; Vol 28 (1): 74-83

The articles published under CC BY NC-ND license

Some Morphological Characteristics of Tissue Reactions after Implantation of Metal Products

I.V. Maiborodin, T.V. Mikheeva, G.Yu. Yarin, S.V. Khomenyuk,

M.K. Agzaev, V.I. Maiborodina, A.A. Shevela, I.A. Vilgelm, A.I. Shevela



Введение

За последние несколько десятилетий произошел прогрессивный сдвиг в парадигме, заменивший представления об имплантатах тела как инертных биоматериалах [1]. Реакция инородного тела на медицинские устройства и материалы, внедренные в организм человека, включающая образование рубцов, фиброзной капсулы и возможное отторжение и являющаяся давней и серьезной клинической проблемой, — это конечная стадия воспалительного процесса и заживления раны после имплантации. События при реакциях инородного тела включают адсорбцию белка, адгезию моноцитов/макрофагов, слияние макрофагов с образованием гигантских клеток инородных тел и последствия этих изменений. Свойства поверхности имплантата играют важную роль в модулировании реакции инородного тела в первые две-четыре недели после внедрения медицинского изделия, даже если такая реакция на границе раздела ткань/материал присутствует в течение всего срока службы имплантата *in vivo*. Тканевой ответ может влиять на биосовместимость и безопасность медицинского устройства или имплантированного материала и в значительной мере определяет кратковременные и долгосрочные результаты самой процедуры имплантации [2, 3].

Не существует широко приемлемых, общепринятых или безопасных методов уменьшения выраженности реакций инородного тела. Клинические осложнения, возникающие в результате подобных ответов, включают обезображивание силиконовых протезов и потерю функции таких устройств, как имплантированные кардиостимуляторы, стенты и шунты. Положительная модификация реакций организма на имплантированные материалы, медицинские устройства или инженерные конструкции была бы принципиально важным терапевтическим достижением [3]. Минимизация реакции инородного тела рассматривается как одна из важнейших исследовательских стратегий для имплантатов, особенно когда они предназначены для таких органов, как мозг [4].

Цель. В связи с необходимостью улучшения результатов имплантации металлических изделий в организм пациентов и животных, был проведен поиск в базах данных «PubMed» и «PubMed Health» литературы, которая может служить источником идей для разработки и внедрения новых имплантатов, методов модификации их поверхности и изменения реактивности реципиентного организма.

Морфологические изменения тканей рядом с металлическими конструкциями

Изучение процессов интеграции живых тканей и искусственных материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни пациентов, нуждающихся в применении различных имплантатов в травматологии и ортопедии, восстановительной медицине и стоматологии. Достаточно много имплантатов изготавливают из металлов, их широкое применение обусловлено прочностью, жесткостью, коррозионной и износостойкостью [5]. Методом световой микроскопии исследовали в течение 3 месяцев ткани, непосредственно прилегающие к имплантату из никелида титана (TiNi), после создания искусственного запирающего сфинктера при реконструктивной операции по поводу противоестественного заднего прохода. Использование данного материала не вызывает значительных патологических изменений в окружающих тканях человека, по крайней мере, в течение указанного срока, о чем свидетельствует отсутствие выраженных признаков воспалительной и аллергической реакции [6].

В настоящее время одной из основных проблем применения металлических имплантатов для замены кости является достижение модуля упругости, близкого к модулю кортикальной кости человека, а также обеспечение адекватного взаимодействия с окружающей тканью без или со сниженной выраженностью реакций инородного тела *in vivo* [7].

После хирургического размещения миниатюрных титановых имплантатов в диафизе бедренных костей мыши был найден прямой контакт кости с поверхностью имплантата, что является основным доказательством остеоинтеграции. Кроме того, обширная поверхность имплантата была непосредственно связана с регенерированным костным мозгом в течение не менее 18 недель. Некоторые клетки костного мозга, образующие неполный слой при контакте с титановой поверхностью, имели морфологические характеристики макрофагов и гигантских многоядерных клеток [8].

Исследована миграция твердых продуктов коррозии из модульного соединения частей искусственного бедренного сустава (головка из сплава кобальта и хрома, соединенная со стержнем из кобальта и хрома или титана) в перипротезные ткани. Устройства и ткани были изучены в среднем через шестьдесят четыре месяца (от восьми до девяноста семи месяцев) после артропластики. Твердые продукты коррозии были идентифицированы в виде частиц в перипротезных тканях уже через восемь месяцев

после операции, размер фрагментов варьировал от менее одного до 500 микрометров. Частицы присутствовали в гистиоцитах или были окружены гигантскими клетками инородных тел в псевдокапсуле тазобедренного сустава, в оболочках границы имплантата с бедренной костью, в местах бедренных эндостальных эрозий с или без ослабления бедренного компонента [9].

Проведено гистологическое исследование тканей, прилегающих к протезам из титанового сплава (Ti-6Al-4V) и сверхвысокомолекулярного полиэтилена, после 9 неудачных полных артропластик тазобедренных суставов. Среднее время, в течение которого протез находился в ткани, составляло 33,5 месяца (от 11 до 57 месяцев). В псевдокапсулярной ткани отмечена выраженная гистио- и плазмоцитарная реакция. Клетки пограничного слоя содержали большое количество металлических частиц. В 5 наблюдениях найдены фрагменты полиэтилена и укрепляющего цемента с сопутствующей реакцией гигантских клеток инородных тел. Бедренный компонент имплантата, изготовленный из титанового сплава, может подвергаться сильному износу свободной поверхности с локальным выделением потенциально токсичного металлического дебриса в окружающие ткани [10].

Движение на границе раздела между костью и цементом, а также разрушение цемента из полиметилметакрилата могут привести к фрагментации изделия. Образцы тканей 17 пациентов с цементированным общим эндопротезом тазобедренного сустава с остеолитом и ослаблением имплантата в бедренной кости были обработаны для гистологии, микроскопически исследованы и полуколичественно оценены. Были обнаружены крупные гранулемы инородных тел на границе между костью и цементом и в суставной капсуле. В гистиоцитах и гигантских клетках инородных тел содержались частицы полиметилметакрилата и полиэтилена, среди которых преобладал фрагментированный костный цемент. Гранулематозная ткань проникала в костные каналы и пространства костного мозга и вызывала резорбцию окружающей кости. За запуск процесса очаговой резорбции кости могут быть ответственны только частицы полиметилметакрилата, по-видимому, остеолит начинается в месте, где начинается распад костного цемента. В случаях, когда в ткани были обнаружены частицы полиэтилена в дополнение к фрагментированному костному цементу, износ имплантата был увеличен за счет захвата частиц полиметилметакрилата между движущимися суставными поверхностями. Таким образом, фрагментация костного цемента

и истирание полиэтилена усиливают друг друга. Частицы костного цемента способствуют износу полиэтилена, что, в свою очередь, способствует образованию гранулемы, резорбции кости и последующей дезинтеграции костного цемента [11].

После артропластики в течение всего срока службы имплантата постоянно генерируются частицы износа. Поскольку мультипотентные стромальные клетки (МСК) и остеопрогениторы из костного мозга являются предшественниками остеобластов, реакция этих клеток на частицы износа имеет решающее значение как для начальной остеоинтеграции имплантатов, так и для текущей регенерации перипротезного ложа. Частицы размером менее 5 мкм могут подвергаться фагоцитозу зрелыми остеобластами, что может оказывать неблагоприятное влияние на их жизнеспособность, пролиферацию и функцию. Металлические и полимерные частицы в нетоксичных дозах стимулируют выделение провоспалительных факторов больше, чем керамические частицы аналогичного размера. Высвобождаемые факторы ингибируют маркеры формирования кости и способны стимулировать опосредованную остеокластами ее резорбцию. МСК и остеопрогениторы также сильно подвержены воздействию частиц износа. Частицы титана и полиметилметакрилата ингибируют жизнеспособность и пролиферацию костных клеток и снижают маркеры формирования кости в зависимости от дозы и длительности контакта [12].

Металлический стержень полностью замененного бедра переносит нагрузку и противостоит усталости, но подвергается электрохимической коррозии. Атомы металлов действуют как гаптены, индуцируют иммунные ответы Т-хелперов I типа и усиливают перипротезный остеолит. Жесткие металлические имплантаты не обладают такой же эластичностью, как окружающая кость. Циклическая нагрузка и отсутствие поддержки связок приводят к механическому повреждению и реперфузионному повреждению, ишемии и образованию нежизнеспособных частиц на поверхностях костей, что ускоряет износ полиэтилена как третьего тела. Хирургическое повреждение и микроподвижность вызывают образование фиброзной капсулы на поверхности раздела. Насосное действие циклически нагруженных суставов и волн давления синовиальной жидкости расслаивает границу раздела имплантат-хозяин и переносит частицы полиэтилена и провоспалительные медиаторы к границе раздела. Из-за своей локализации вблизи кости воспаление инородного тела на границе раздела стимулирует остеокластогенез и потерю костной ткани [13].

Описан случай агрессивного гранулематозного процесса вокруг протеза бедра, такие изменения имитировали опухоль. В гранулемах найдены мононуклеарные клетки и частицы износа металла. Агрессивные гранулематозные изменения могут быстро нарастать, поэтому вскоре после постановки диагноза показана ревизионная операция [14].

О подобном случае сообщают M. Sakamoto et al. [15], морфологическое исследование показало наличие в псевдоопухоли гистиоцитов, содержащих металлические частицы, большого числа плазматических клеток и CD8+ клеточных элементов. Количественный анализ методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой показал, что основным источником металлического дебриса в псевдоопухоли был бедренный имплантат, который был сделан из титанового сплава, а не сломанный штифт, который был изготовлен из сплава кобальт-хрома.

Местный иммунопатологический ответ был проанализирован у 6 пациентов при проведении диагностических мероприятий в области полного протеза тазобедренного сустава из-за агрессивного гранулематозного поражения и у 6 пациентов при ревизии из-за ослабления фиксации имплантата. Агрессивные гранулемы состояли из хорошо организованной соединительной ткани, содержащей гистиоцитарно-моноцитарную и фибробластическую реактивную зоны. Гранулемы были в высшей степени васкуляризованы, во многих местах наблюдали ворсинчатые структуры. Напротив, при общем ослаблении протеза была найдена плотная соединительная ткань. Иммуногистологическая оценка показала, что большинство клеток в агрессивной гранулематозной ткани были многоядерными гигантскими клетками с CD3b-рецептором и неспецифическими эстераз-позитивными моноцит-макрофагами. Эта цитологическая находка предполагает развитие реакции типа инородного тела, совместимой с быстро прогрессирующей литической природой поражения, которая была подтверждена рентгенологически. Существовала четкая разница между агрессивным гранулематозом и более распространенным поражением, сопровождающим расшатывание протеза, а именно — относительное отсутствие активированных фибробластов при гранулематозе. Возможно, что гранулематоз включает расщепление нормальной последовательности моноцитарно-макрофагального опосредованного клиренса инородного материала и тканевого дебриса, за которым обычно следует синтез и ремоделирование внеклеточного матрикса фибробластами [16, 17].

С расшатыванием общих протезов тазобедренного сустава связана интерстициальная коллагеназа фибробластного типа. При агрессивном гранулематозном типе реакции на имплантат коллагеназа была обнаружена в большинстве фибробластоподобных и макрофагоподобных клеток, включая многоядерные гигантские клетки и эпителиоидные клетки в перипротезной ткани. Коллагеназа была также обнаружена в эндотелиальных клетках капилляров и посткапиллярных венул в хорошо васкуляризированной гранулематозной ткани [17].

В настоящее время известно два преобладающих типа тканевых реакций на частицы износа имплантированного металла: неспецифический макрофаг-опосредованный гранулематозный ответ и лимфоцит-доминантный ответ, который обладает иммунологической памятью и опосредован Т-клетками. Задержка реакции типа гиперчувствительности может ускорить асептическое ослабление имплантатов при артропластике. Интраоперационно из 27 обследованных пациентов перипротезный металлоз наблюдали в двенадцати случаях (ревизия из-за боли и/или остеолитиза; у одного пациента были периодические вывихи), образование бursy (псевдотумор) отмечено в 13 случаях, имплантат вертлужной впадины был ослаблен у 11 пациентов, бедренный стержень — у 5, а оба компонента — также в 5 наблюдениях. Образцы ткани анализировали микроскопически и определяли содержание металла (Co, Cr и Ni). Общая концентрация металлов в перипротезной ткани составляла от 1,4 до 4604,0 мкг/г. Гистологически наблюдали макрофаги, содержащие металлические частицы, а также диффузную и периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию. Также обнаружили экссудацию фибрина. В тканях, которые проявляли преимущественно лимфоцитарный ответ, среднее содержание металлов составляло $222,2 \pm 52,9$ мкг/г, тогда как в тканях, которые отвечали макрофагальными реакциями, концентрация металлов была равна $3,0 \pm 0,9$ мкг/г; эта разница была статистически значимой ($p=0,001$). Среднее содержание металлов в сыворотке крови существенно не различалось между этими двумя подгруппами ($60,7 \pm 13,4$ против $43,7 \pm 3,8$ мкг/л соответственно, $p=0,105$). Возможно, что содержание металла в перипротезной ткани, но не в сыворотке, является предиктором типа тканевой реакции на частицы износа металла [18].

Таким образом, все металлические имплантаты, независимо от состава и свойств, подвергаются коррозии и разрушению, о чем свидетельствует наличие мелких фрагментов металла в перимплантатных тканях. Обычно

такие мелкие частицы не вызывают ответных реакций организма, но при большом количестве или появлении крупных фрагментов возможно как развитие типичной реакции инородного тела с инкапсуляцией и формированием гранулем, так и потенцирование ослабления фиксации и дальнейшего разрушения внедренной металлической конструкции.

Клеточные и цитокиновые основы реакций организма на металлические имплантаты

Клинические и фундаментальные научные данные о клеточных и молекулярных механизмах, посредством которых частицы износа имплантатов стимулируют воспалительный ответ хозяина, позволяют глубже понять патофизиологию перипротезной потери кости. Взаимодействия между этими частицами, макрофагами, остеобластами, МСК костного мозга, фибробластами, эндотелиальными клетками и Т-клетками способствуют выработке провоспалительных и проостеокластогенных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α , RANKL¹, простагландин E2 (PGE2), интерлейкины (IL) -1, -6 и -8. Эти цитокины не только способствуют остеокластогенезу, но и влияют на остеогенез, которым управляют остеопрогениторные клетки. Генетические вариации TNF- α , IL-1 и FRZB² могут приводить к незначительным изменениям в функции гена, влияя на серьезность перипротезного воспаления и потерю костной массы [19].

¹RANKL — цитокин из семейства TNF (TNFSF11). Является ключевым фактором дифференцирования и активации остеокластов. Кроме этого, RANKL играет роль в иммунной системе: белок экспрессируется на Т-хелперах и вовлечен в созревание и выживание дендритных клеток. Активация Т-лимфоцитов приводит к индукции экспрессии цитокина, повышению остеокластогенеза и потере костной ткани. Кроме этого, RANKL активирует антиапоптозную киназу и, таким образом, может играть роль в регуляции апоптоза.

²FRZB (Secreted Frizzled Related Protein 3, SFRP3) является Wnt-связывающим белком, особенно важным в эмбриональном развитии. Этот белок экспрессируется в хондроцитах, что делает его необходимым для развития скелета у зародыша и плода. FRZB локализуется во внеклеточной плазматической мембране. FRZB был первоначально идентифицирован как хондрогенный фактор во время морфогенеза кости и описан как новый маркер мезенхимальных клеток, происходящих из нервного гребня.

Ткань вокруг протезов при тазобедренной артропластике имеет синовиальную оболочку, состоящую из клеток, продуцирующих IL-1 и PGE2, которые стимулируют резорбцию кости. Было обнаружено, что частицы титанового сплава, а также сплав кобальт-хром и полиэтилен усиливают гистиоцитарный ответ и продукцию указанных цитокинов [20].

Первоначально хорошо фиксированные имплантаты при полном эндопротезировании тазобедренного сустава в долгосрочной перспективе подвержены ослаблению. Многие цитокины могут способствовать асептическому остеолиту тканей вокруг искусственных суставов из-за рекрутирования и/или активации остеокластов. В этом отношении TNF- α играет ключевую роль, поскольку он усиливает регуляцию IL-1 и IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF). TNF- α был обнаружен в фибробластах и эндотелиальных клетках сосудов перипротезных тканей, но присутствие TNF- α в макрофагах в основном совпадает с регионами, содержащими фрагменты разрушенных имплантатов [21].

Частицы износа имплантатов, как опсонизированные факторы, регулируют праймирование макрофагов, их поляризацию (M1³, M2, M17 и Mreg) и активацию. Моноциты CD14⁺ в нормальных условиях и моноциты CD16⁺ при воспалении дифференцируются в гигантские клетки инородных тел/остеокласты или воспалительные дендритные клетки. Такими опсонинами могут быть патогенные или микробные молекулярные структуры, но при асептическом расшатывании обычно это молекулярные паттерны, связанные с металлозом и повреждением тканей. Как Ni2⁺, так и его сосед по периодической таблице Co2⁺ могут напрямую активировать 4 толл-подобный рецептор в качестве имитатора липополисахаридов [22].

³In vitro, под воздействием экзогенных стимулов, макрофаги могут активироваться. Активация сопровождается существенным изменением профиля экспрессии генов и формированием клеточного фенотипа, специфичного для каждого типа стимулов. Исторически первыми были открыты два во многом противоположных типа активированных макрофагов, которые по аналогии с Th1/Th2 называли M1 и M2. Макрофаги типа M1 дифференцируются ex vivo при стимуляции предшественников интерфероном- γ , при участии фактора транскрипции STAT1 [23]. Макрофаги типа M2 дифференцируются ex vivo при стимуляции IL-4 (через STAT6).

⁴Толл-подобные рецепторы (Toll-like

receptor, TLR) — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ; играют ключевую роль во врожденном иммунитете. В неактивном состоянии толл-подобные рецепторы находятся в мембране в мономерном состоянии. При активации они димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки. В целом толл-подобные рецепторы являются одними из наиболее мощных клеточных генных модуляторов.

Можно отметить, что все металлические изделия при имплантации в организм вызывают ответную реакцию иммунной системы, выражающуюся в активации иммунокомпетентных клеток и изменении их цитокинового профиля. Постепенное разрушение имплантатов, появление частиц их коррозии в тканях усиливает ответные реакции организма. Вместе с этим в литературе практически отсутствуют данные о влиянии иммунокомпетентных клеток на саму металлическую конструкцию, как быстро она будет подвергаться коррозии при активации или супрессии тех или иных клеточных элементов.

Перспективы применения металлических изделий в качестве имплантатов

Включение МСК в регенеративную медицину открывает множество новых проблем имплантологии. Глубокое понимание того, как иммунная система взаимодействует с этими клетками и как различные материалы или тканеинженерные конструкции влияют на эти взаимодействия, может оказаться решающим для безопасности, биосовместимости и функционирования внедряемых в организм устройств или систем [2].

Биоматериалы на основе Zn появились в качестве перспективных новых типов биоразрушаемых металлов, применимых в ортопедических устройствах, сердечно-сосудистых стентах и других медицинских изделиях. По сравнению с другими разлагаемыми металлическими биоматериалами (например, на основе Mg или Fe) биоматериалы с Zn имеют более подходящую скорость коррозии без выделения газообразного водорода. Механические свойства чистого Zn недостаточно сильны по сравнению со стандартным эталонным сплавом Mg (AZ31), но значительно улучшаются (микротвердость >70 кг/мм², прочность >220 МПа, удлинение $>15\%$) после легирования Sr или Mg (1,5%), что превосходит минимальные критерии для конструкции несущих

устройств. Скорость коррозии биоматериалов на основе Zn составляла около 0,4 мм/год, что значительно медленнее, чем у AZ31. Оцененные жизнеспособность и пролиферация трех различных первичных клеточных линий человека оказались более благоприятными для биоматериалов на основе Zn, чем для AZ31 с использованием как прямых, так и косвенных методов культивирования. Адгезия и активация тромбоцитов на материалах на основе Zn были значительно менее выражены, чем на AZ31. Коэффициент гемолиза эритроцитов ($<0,5\%$) после инкубации с материалами на основе Zn также был значительно ниже стандарта (5%). Кроме того, биоматериалы на основе Zn способствовали остеогенному дифференцированию МСК, вызывая процесс минерализации внеклеточного матрикса. Испытания на животных *in vivo* с использованием подкожной, костной и сосудистой имплантации показали, что острая токсичность и иммунный ответ биоматериалов на основе Zn были минимальными и умеренными, сопоставимыми с таковыми у AZ31. Обширной гибели клеток и реакций на инородное тело не наблюдали [24].

На культивируемых *in vitro* МСК костного мозга крысы изучали влияние физико-химических свойств TiNi с приповерхностными слоями, модифицированными ионами Si или Ta. Методами лазерной сканирующей микроскопии, световой микроскопии, митохондриального тетразолиевого теста показано, что ионно-плазменная модификация приповерхностных слоев TiNi ионами Si или Ta улучшает цитосовместимость указанного соединения и не оказывает цитотоксического действия [5].

По-видимому, наибольшие перспективы для улучшения результатов применения металлических имплантатов имеют клеточные технологии, тем более, что МСК хорошо адгезируются к поверхности большинства искусственных материалов, которые не обладают цитотоксическим эффектом. За счет адсорбции на поверхности внедряемых изделий МСК или их экзосом, обладающих иммуномодуляторным действием [25, 26, 27], можно уменьшить выраженность острого (при операции имплантации) и хронического (сопровождающего присутствие инородного тела в тканях) воспалительного процесса. Супрессия активности воспалительной реакции может ускорить интеграцию металла в организм и уменьшить повреждение периимплантатных тканей лизосомальными ферментами лейкоцитов и, следовательно, улучшить результаты самой процедуры имплантации.

Заключение

Можно сделать заключение, что все металлические изделия при имплантации в организм вызывают ответную реакцию иммунной системы, выражающуюся в активации иммунокомпетентных клеток и изменении их цитокинового профиля. Также все металлические имплантаты, независимо от состава и свойств, даже изготовленные из инертных и очень твердых материалов, подвергаются коррозии и разрушению, о чем свидетельствует наличие фрагментов металла в периимплантатных тканях. Обычно мелкие частицы не вызывают ответных реакций организма, но при большом количестве или появлении крупных фрагментов возможно как развитие типичной реакции инородного тела с инкапсуляцией и формированием гранулем, так и потенцирование ослабления фиксации и дальнейшего разрушения внедренной металлической конструкции. Вместе с этим в литературе практически отсутствуют данные о влиянии иммунокомпетентных клеток на саму металлическую конструкцию, как быстро она будет подвергаться коррозии при избирательной активации или ингибции тех или иных клеточных элементов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017-2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья».

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Feb;18(1):192-203.

doi: 10.1111/cid.12274

2. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008 Apr;20(2):86-100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004
3. Yost MJ, Morales MO, Rodriguez-Rivera V, Yost EM, Terracio L, Fann SA. A model system for primary abdominal closures. *Methods Mol Biol*. 2013;1037:165-73. doi: 10.1007/978-1-62703-505-7_9
4. Richter A, Kruse C, Moser A, Hofmann UG, Danner S. Cellular modulation of polymeric device surfaces: promise of adult stem cells for neuro-prosthetics. *Front Neurosci*. 2011 Oct 10;5:114. doi: 10.3389/fnins.2011.00114
5. Шевела АА, Тодер МС, Матвеева ВА, Артемьева ЛВ, Матвеев АЛ, Мейснер СН, Мейснер ЛЛ, Шевела АИ, Аникеев АА, Фигуренко НФ, Маслов РВ, Байбородин СИ, Майбородин ИВ. Химически чистое кремниевое и танталовое покрытие не токсично для мезенхимальных стромальных клеток и усиливает цитосовместимость электрополированного сплава никелида титана. *Вопр Реконструкт и Пласт Хирургии*. 2017;(3):45-50. doi: 10.17223/1814147/62/06
6. Майбородин ИВ, Якушенко ВК, Майбородин ВИ. Взаимодействие никелид-титанового имплантата с тканями человека. *Арх Патологии*. 2002;64(2):50-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107907>
7. Herranz-Diez C, Gil FJ, Guillem-Marti J, Manero JM. Mechanical and physicochemical characterization along with biological interactions of a new Ti25Nb21Hf alloy for bone tissue engineering. *J Biomater Appl*. 2015;30(2):171-81. doi: 10.1177/0885328215577524
8. Rahal MD, Brånemark PI, Osmond DG. Response of bone marrow to titanium implants: osseointegration and the establishment of a bone marrow-titanium interface in mice. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8(5):573-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112799>
9. Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO. Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Sep;76(9):1345-59. doi: 10.2106/00004623-199409000-00009
10. Agins HJ, Alcock NW, Bansal M, Salvati EA, Wilson PD Jr, Pellicci PM, Bullough PG. Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. A histological and quantitative analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(3):347-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279037>
11. Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of bone cement fragmentation. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Sep;(258):108-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203567>
12. Goodman SB, Ma T, Chiu R, Ramachandran R, Smith RL. Effects of orthopaedic wear particles on osteoprogenitor cells. *Biomaterials*. 2006 Dec;27(36):6096-101. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.023
13. Konttinen YT, Zhao D, Beklen A, Ma G, Takagi M, Kivela-Rajamäki M, Ashammakhi N, Santavirta S. The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Jan;(430):28-38. doi: 10.1097/01.blo.0000150451.50452.da
14. Moholkar K, Tamblyn P. Aggressive granulomatous lesion presenting as tumor in cementless long stem total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001 Apr;16(3):404-7. doi: 10.1054/arth.2001.23365
15. Sakamoto M, Watanabe H, Higashi H, Kubosawa H. Pseudotumor caused by titanium particles

from a total hip prosthesis. *Orthopedics*. 2016 Jan-Feb;39(1):e162-5. doi: 10.3928/01477447-20151218-12

16. Santavirta S, Konttinen YT, Bergroth V, Eskola A, Tallroth K, Lindholm TS. Aggressive granulomatous lesions associated with hip arthroplasty. Immunopathological studies. *J Bone Joint Surg Am*. 1990 Feb;72(2):252-58. doi: 10.2106/00004623-199072020-00014

17. Santavirta S, Sorsa T, Konttinen YT, Saari H, Eskola A, Eisen AZ. Role of mesenchymal collagenase in the loosening of total hip prosthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 May;(290):206-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472451>

18. Lohmann CH, Meyer H, Nuechtern JV, Singh G, Junk-Jantsch S, Schmotzer H, Morlock MM, Pflüger G. Periprosthetic tissue metal content but not serum metal content predicts the type of tissue response in failed small-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep 4;95(17):1561-8. doi: 10.2106/JBJS.L.01273

19. Tuan RS, Lee FY, T Konttinen Y, Wilkinson JM, Smith RL. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(Suppl 1):S42-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714366/>

20. Thornhill TS, Ozuna RM, Shortkroff S, Keller K, Sledge CB, Spector M. Biochemical and histological evaluation of the synovial-like tissue around failed (loose) total joint replacement prostheses in human subjects and a canine model. *Biomaterials*. 1990;11:69-72.

21. Xu JW, Konttinen YT, Lassus J, Ntata S, Ceponis A, Solovieva S, Aspenberg P, Santavirta S. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in loosening of total hip replacement (THR). *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):643-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978959>

22. Konttinen YT, Pajarinen J, Takakubo Y, Gallo J, Nich C, Takagi M, Goodman SB. Macrophage polarization and activation in response to implant debris: influence by "particle disease" and "ion disease". *J Long Term Eff Med Implants*. 2014;24(4):267-81. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2014011355

23. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Locati M, Mantovani A, Martinez FO, Mege JL, Mosser DM, Natoli G, Saeij JP, Schultze JL, Shirey KA, Sica A, Suttles J, Udalova I, van Ginderachter JA, Vogel SN, Wynn TA. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):14-20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008

24. Zhu D, Cockerill I, Su Y, Zhang Z, Fu J, Lee KW, Ma J, Okpokwasili C, Tang L, Zheng Y, Qin YX, Wang Y. Mechanical Strength, Biodegradation, and in Vitro and in Vivo Biocompatibility of Zn Biomaterials. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019 Feb 20;11(7):6809-19. doi: 10.1021/acsami.8b20634

25. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol*. 2017 Apr;188(1):1-11. doi: 10.1111/cei.12929

26. Shree N, Venkateshgowda S, Venkatrangan MV, Bhonde RR. Treatment with adipose derived mesenchymal stem cells and their conditioned media reverse carrageenan induced paw oedema in db/db

mice. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun;90:350-353. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.090

27. de Witte SFH, Merino AM, Franquesa M, Strini T, van Zogel JAA, Korevaar SS, Luk F, Garghesha M, O'Flynn L, Roy D, Elliman SJ, Newsome PN, Baan CC, Hoogduijn MJ. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Jun 8;8(1):140. doi: 10.1186/s13287-017-0590-6

REFERENCES

- Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Feb;18(1):192-203. doi: 10.1111/cid.12274
- Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008 Apr;20(2):86-100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004
- Yost MJ, Morales MO, Rodriguez-Rivera V, Yost EM, Terracio L, Fann SA. A model system for primary abdominal closures. *Methods Mol Biol*. 2013;1037:165-73. doi: 10.1007/978-1-62703-505-7_9
- Richter A, Kruse C, Moser A, Hofmann UG, Danner S. Cellular modulation of polymeric device surfaces: promise of adult stem cells for neuro-prosthetics. *Front Neurosci*. 2011 Oct 10;5:114. doi: 10.3389/fnins.2011.00114
- Shevela AA, Toder MS, Matveeva VA, Artemeva LV, Matveev AL, Meisner SN, Meisner LL, Shevela AI, Anikeev AA, Figurenko NF, Maslov RV, Bayborodin SI, Maiborodin IV. Chemically pure silicon and titanium coating is not toxic for mesenchymal stromal cells and improves cytological compatibility of electropolished titanium alloy. *Vopr Rekonstrukt i Plast Khirurgii*. 2017;(3):45-50. doi: 10.17223/1814147/62/06 (In Russ.)
- Maborodin IV, Iakushenko VK, Maborodina VI. Interaction of nickel-titanium implant with tissues in human. *Arkh Patologii*. 2002;64(2):50-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107907> (In Russ.)
- Herranz-Diez C, Gil FJ, Guillem-Marti J, Manero JM. Mechanical and physicochemical characterization along with biological interactions of a new Ti25Nb21Hf alloy for bone tissue engineering. *J Biomater Appl*. 2015;30(2):171-81. doi: 10.1177/0885328215577524
- Rahal MD, Bränemark PI, Osmond DG. Response of bone marrow to titanium implants: osseointegration and the establishment of a bone marrow-titanium interface in mice. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8(5):573-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112799>
- Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO. Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Sep;76(9):1345-59. doi: 10.2106/00004623-199409000-00009
- Agins HJ, Alcock NW, Bansal M, Salvati EA, Wilson PD Jr, Pellicci PM, Bullough PG. Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. A histological and quantitative analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(3):347-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279037>
- Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in allarthroplasty of the hip. The role of bone cement fragmentation. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Sep;(258):108-

21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203567>
12. Goodman SB, Ma T, Chiu R, Ramachandran R, Smith RL. Effects of orthopaedic wear particles on osteoprogenitor cells. *Biomaterials*. 2006 Dec;27(36):6096-101. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.023
13. Konttinen YT, Zhao D, Beklen A, Ma G, Takagi M, Kivela-Rajamaki M, Ashammakhi N, Santavirta S. The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Jan;(430):28-38. doi: 10.1097/01.blo.0000150451.50452.da
14. Moholkar K, Tamblyn P. Aggressive granulomatous lesion presenting as tumor in cementless long stem total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001 Apr;16(3):404-7. doi: 10.1054/arth.2001.23365
15. Sakamoto M, Watanabe H, Higashi H, Kubosawa H. Pseudotumor caused by titanium particles from a total hip prosthesis. *Orthopedics*. 2016 Jan-Feb;39(1):e162-5. doi: 10.3928/01477447-20151218-12
16. Santavirta S, Konttinen YT, Bergroth V, Eskola A, Tallroth K, Lindholm TS. Aggressive granulomatous lesions associated with hip arthroplasty. Immunopathological studies. *J Bone Joint Surg Am*. 1990 Feb;72(2):252-58. doi: 10.2106/00004623-199072020-00014
17. Santavirta S, Sorsa T, Konttinen YT, Saari H, Eskola A, Eisen AZ. Role of mesenchymal collagenase in the loosening of total hip prosthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 May;(290):206-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472451>
18. Lohmann CH, Meyer H, Nuechtern JV, Singh G, Junk-Jantsch S, Schmotzer H, Morlock MM, Pflüger G. Periprosthetic tissue metal content but not serum metal content predicts the type of tissue response in failed small-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep 4;95(17):1561-8. doi: 10.2106/JBJS.L.01273
19. Tuan RS, Lee FY, T Konttinen Y, Wilkinson JM, Smith RL. What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(Suppl 1):S42-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714366/>
20. Thornhill TS, Ozuna RM, Shortkroff S, Keller K, Sledge CB, Spector M. Biochemical and histological evaluation of the synovial-like tissue around failed (loose) total joint replacement prostheses in human subjects and a canine model. *Biomaterials*. 1990;11:69-72.
21. Xu JW, Konttinen YT, Lassus J, Natah S, Ceponis A, Solovieva S, Aspenberg P, Santavirta S. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in loosening of total hip replacement (THR). *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):643-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978959>
22. Konttinen YT, Pajarinen J, Takakubo Y, Gallo J, Nich C, Takagi M, Goodman SB. Macrophage polarization and activation in response to implant debris: influence by "particle disease" and "ion disease". *J Long Term Eff Med Implants*. 2014;24(4):267-81. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2014011355
23. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Locati M, Mantovani A, Martinez FO, Mege JL, Mosser DM, Natoli G, Saeij JP, Schulze JL, Shirey KA, Sica A, Suttles J, Udalova I, van Ginderachter JA, Vogel SN, Wynn TA. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):14-20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
24. Zhu D, Cockerill I, Su Y, Zhang Z, Fu J, Lee KW, Ma J, Okpokwasili C, Tang L, Zheng Y, Qin YX, Wang Y. Mechanical Strength, Biodegradation, and in Vitro and in Vivo Biocompatibility of Zn Biomaterials. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019 Feb 20;11(7):6809-19. doi: 10.1021/acsami.8b20634
25. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol*. 2017 Apr;188(1):1-11. doi: 10.1111/cei.12929
26. Shree N, Venkatesgowda S, Venkatrangan MV, Bhonde RR. Treatment with adipose derived mesenchymal stem cells and their conditioned media reverse carrageenan induced paw oedema in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun;90:350-353. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.090
27. de Witte SFH, Merino AM, Franquesa M, Strini T, van Zogel JAA, Korevaar SS, Luk F, Gargsha M, O'Flynn L, Roy D, Elliman SJ, Newsome PN, Baan CC, Hoogduijn MJ. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Jun 8;8(1):140. doi: 10.1186/s13287-017-0590-6

Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,
г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 8,
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН,
Центр новых медицинских технологий,
тел. раб.: 8-913-753-0767,
e-mail: imai@mail.ru,
Майбородин Игорь Валентинович

Сведения об авторах

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>
Михеева Татьяна Владимировна, к.м.н., докторант

Address for correspondence

630090, The Russian Federation,
Novosibirsk, Lavrentiev Ave., 8,
Institute of Chemical Biology
And Fundamental Medicine,
Center of New Medical Technologies.
Tel. office: 8-913-753-0767,
e-mail: imai@mail.ru,
Igor V. Maiborodin

Information about the authors

Maiborodin Igor V., MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>
Mikheeva Tatiana V., PhD, Doctorate Student of

лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0003-2249-5174>

Ярин Геннадий Юрьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела нейровертебрологии, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-2011-1253>

Хоменюк Сергей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-7346-926X>

Агзаев Магомед Кюраевич, аспирант лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-7474-4999>

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Шевела Александр Андреевич, к.м.н., докторант лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-9235-9384>

Вильгельми Инна Александровна, врач-гинеколог Центра урологии и гинекологии, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-7769-6147>

Шевела Андрей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий», Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

the Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0003-2249-5174>

Yarin Gennadiy Yu., PhD, Leading Researcher of the Neurovertebrology Department of Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-2011-1253>

Khomenyuk Sergey V., Senior Researcher of the Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7346-926X>

Agzaev Magomed K., Post-Graduate Student of the Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7474-4999>

Maiborodina Vitalina I., MD, Leading Researcher of the Laboratory of Ultrastructural Bases of Pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Shevela Aleksandr A., PhD, Doctorate Student of the Laboratory of Health Management Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-9235-9384>

Vilgelmi Inna A., Gynecologist of the Center of Urology and Gynecology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7769-6147>

Shevela Andrey I., MD, Professor, Head of the Department "Center of New Medical Technologies", Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

Информация о статье

Получена 25 июня 2019 г.

Принята в печать 4 ноября 2019 г.

Доступна на сайте 28 февраля 2020 г.

Article history

Arrived: 25 June 2019

Accepted for publication: 04 November 2019

Available online: 28 February 2020